

VU Research Portal

Maternal obesity and neurodevelopmental outcomes in extremely preterm born newborns

van der Burg, J.W.

2020

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

van der Burg, J. W. (2020). *Maternal obesity and neurodevelopmental outcomes in extremely preterm born newborns*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

SAMENVATTING

Achtergrond en doel

In de afgelopen decennia is de prevalentie van obesitas (Body Mass Index (BMI) ≥ 30 kg/m²) onder vrouwen toegenomen (1, 2). Ook het aantal zwangere vrouwen met obesitas is de afgelopen jaren toegenomen (3, 4). Er wordt geschat dat meer dan een derde van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd obesitas heeft in de Verenigde Staten (2). Steeds meer vrouwen starten hun zwangerschap met een te hoog gewicht, waardoor moeder en ongeboren kind een verhoogd risico lopen op problemen tijdens de zwangerschap en in de perinatale periode, als ook problemen op lange termijn (4-6). Kinderen van vrouwen die obesitas hadden tijdens de zwangerschap, hebben meer kans op overgewicht en obesitas op de kinder- en volwassen leeftijd (4-6), waardoor zij en de daaropvolgende generaties mogelijk in een vicieuze (obesitas) cirkel terechtkomen. Obesitas tijdens de zwangerschap kan ook negatieve effecten hebben op de neurologische ontwikkeling van kinderen, zoals cognitieve stoornissen (7, 8), gedragsstoornissen (9, 10) en cerebrale parese (11-15).

Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie werd in 2014 10,6% van alle 140 miljoen levendgeborenen wereldwijd te vroeg geboren (<37 weken zwangerschap) (16). Ongeveer 85% van deze kinderen werd geboren met een zwangerschapsduur van 32-36 weken (preterm), 10% met een zwangerschapsduur van 28 tot <32 weken (ernstig preterm) en 5% met een zwangerschapsduur van minder dan 28 weken (extreem preterm) (17). Uit onderzoek in 2016 blijkt dat de complicaties van vroeggeboorte wereldwijd de belangrijkste doodsoorzaak zijn bij kinderen jonger dan 5 jaar (18). Vroeggeboorte verhoogt ook de kans op mortaliteit door andere oorzaken, zoals neonatale infecties (19). Daarnaast is een kortere zwangerschapsduur geassocieerd met ontwikkelingsbeperkingen (20, 21) en hebben deze kinderen intensievere (neonatale) zorg nodig (22, 23), met hogere bijbehorende kosten (24-26). Vroeggeboorte kan levenslange neurologische ontwikkelingsstoornissen veroorzaken, zoals cerebrale parese en cognitieve- en mentale stoornissen (27). De meerderheid van de te vroeg geboren kinderen overleeft echter

zonder beperkingen, maar meer dan 50% van de extreem te vroeg geboren kinderen ondervindt mentale stoornissen als zij de neonatale periode overleven (28).

Obesitas tijdens de zwangerschap en vroeggeboorte zijn twee belangrijke problemen binnen de volksgezondheid die beide geassocieerd zijn met neurologische ontwikkelingsstoornissen. Om die reden is het doel van dit proefschrift om te onderzoeken wat de associatie is tussen maternale obesitas en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij extreem te vroeg geboren kinderen.

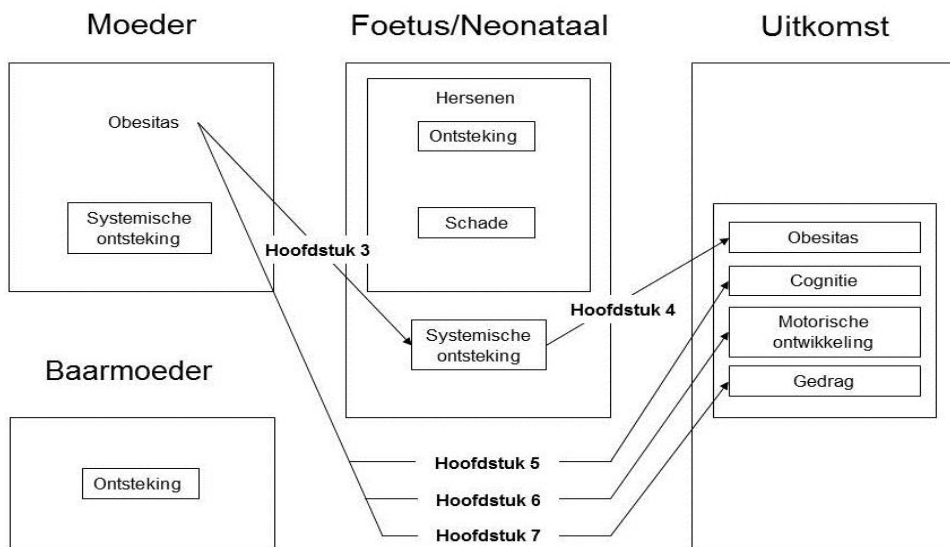
Belangrijkste bevindingen

Obesitas kan gedefinieerd worden als een excessieve opstapeling van vet in het lichaam die de gezondheid negatief kan beïnvloeden. Hierbij kunnen vetcellen, adipocyten genoemd, in aantal (hyperplasie), maar ook in grootte (hypertrofie) toenemen (29). De adipocyten produceren proinflammatoire cytokines die chronische systemische ontsteking kunnen veroorzaken (30, 31). De placenta en vetcellen dragen tijdens een zwangerschap bij aan systemische ontsteking die gekenmerkt wordt door een toename van ontstekingsfactoren. De concentratie van systemische ontstekingsfactoren is hoger in obese zwangere vrouwen dan in zwangere vrouwen met een normaal gewicht (32-34). Daarnaast zijn maternale systemische ontstekingsfactoren tijdens de zwangerschap in verband gebracht met ontwikkelingsstoornissen bij hun nakomelingen (35-37).

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van fundamenteel, klinisch en epidemiologisch onderzoek naar de hersenontwikkeling van kinderen van obese vrouwen. Daarnaast beschrijven we met behulp van dier- en humane studies de relatie tussen maternale obesitas en maternale en foetale inflammatie en de afwijkende hersenontwikkeling van hun kinderen. Kinderen van obese vrouwen hadden een grotere kans op het ontwikkelen van stoornissen in de hersenontwikkeling, opgedeeld in vier categorieën: cognitieve stoornissen, aandachtstekort-hyperactiviteitsstoornissen (ADHD), autisme en psychoses. We vonden ook bewijs voor de associatie tussen obese vrouwen en afwijkende hersenontwikkeling van hun kinderen en de mediërende rol van ontstekingsfactoren. De mogelijk onderlinge verbanden tussen ontstekingsfactoren bij obese vrouwen en een

afwijkende hersenontwikkeling bij hun kinderen hebben we weergegeven in een mechanistisch overzicht.

In Figuur 1 worden de mogelijke relaties tussen maternale obesitas en gezondheidseffecten op de kinderleeftijd van extreem te vroeg geboren kinderen van de ELGAN Studie weergegeven. De getallen op de pijlen in Figuur 1 refereren naar de hoofdstukken in dit proefschrift.



Figuur 1: Schematisch overzicht (figuur aangepast overgenomen uit Hoofdstuk 2) van de relatie tussen maternale obesitas, ontsteking, en obesitas en gezondheidseffecten op de kinderleeftijd bij extreem te vroeg geboren kinderen. Getallen op de pijlen corresponderen met de hoofdstukken in dit proefschrift.

In **Hoofdstuk 3** onderzochten we of extreem te vroeg geboren kinderen van vrouwen met overgewicht (BMI 25-29) en obesitas (BMI ≥ 30) verhoogde concentraties van ontstekingsfactoren in hun bloed hadden in vergelijking met kinderen van vrouwen met een normaal BMI (BMI ≤ 25). Hiervoor hebben we gebruik gemaakt van de Amerikaanse cohortstudie Extremely Low Gestational Age Newborns (ELGANs). Vroeggeboorte, preterm prematuur gebroken vliezen (pPROM) en chorioamnionitis zijn geassocieerd met een verhoogd risico op schade aan de witte stof in de hersenen en neurologische

ontwikkelingsstoornissen (38-40). Daarom werden de deelnemers aan deze studie opgedeeld in twee groepen: deelnemers die geboren werden na spontane vroeggeboorte (dreigende vroeggeboorte, pPROM, placentaire abrupctie of cervixinsufficiëntie) en deelnemers na vroeggeboorte door maternale (preeclampsie) of foetale indicaties. De reden voor deze opdeling is dat oorzaken voor spontane vroeggeboorte vaker geassocieerd zijn met ontstekingsfactoren, terwijl foetale en maternale indicaties dat meestal niet zijn (41, 42). We vonden dat extreem te vroeg geboren kinderen van vrouwen met overgewicht en obesitas tijdens de zwangerschap vaker een verhoogde concentratie van ontstekingsfactoren in het bloed hadden in vergelijking met kinderen van vrouwen met een normaal BMI, echter alleen bij kinderen die geboren waren na maternale (preeclampsie) of foetale indicaties.

Bij obese kinderen worden vaker hogere concentraties ontstekingsfactoren in hun bloed vastgesteld in vergelijking met kinderen met een normaal gewicht (43). Een hypothese hiervoor zou kunnen zijn dat obesitas mogelijk ontsteking veroorzaakt (44). Echter, ontsteking zou ook vooraf kunnen gaan aan obesitas (45). In **Hoofdstuk 4** onderzochten we de associatie tussen verhoogde neonatale concentraties van ontstekingsfactoren en obesitas op tweejarige leeftijd in het ELGAN cohort. Bij de analyse werden de deelnemers weer opgedeeld in twee groepen: vroeggeboorte op basis van spontane vroeggeboorte en vroeggeboorte door maternale of foetale indicaties. In de eerste twee weken na de geboorte werden neonatale ontstekingsfactoren gemeten en vervolgens werd de BMI van het kind op tweejarige leeftijd vastgesteld. We vonden dat een verhoogde concentratie van IL-6 op dag 1 na de geboorte een sterke voorspeller was van obesitas op tweejarige leeftijd. Daarnaast was een verhoogde concentratie van VCAM-1 op dag 14 na de geboorte een sterke voorspeller van overgewicht op tweejarige leeftijd bij kinderen met een spontane indicatie voor vroeggeboorte. Onze bevindingen ondersteunen de hypothese dat ontsteking vooraf kan gaan aan de ontwikkeling van obesitas op de kinderleeftijd.

In het ELGAN cohort hadden kinderen van vrouwen met overgewicht en obesitas tijdens de zwangerschap vaker cognitieve stoornissen op tweejarige leeftijd dan kinderen van vrouwen met een normaal BMI (46). In ditzelfde cohort vonden we ook dat verhoogde concentraties van ontstekingsfactoren in neonataal bloed geassocieerd waren met cognitieve stoornissen op tweejarige leeftijd (47). Vervolgens hebben we in **Hoofdstuk 5** onderzocht wat de potentiële confounders en mediators waren in de relatie tussen maternale obesitas en cognitieve stoornissen op tweejarige leeftijd. Daarnaast onderzochten we in dit hoofdstuk in hoeverre de relatie tussen maternale obesitas en cognitieve stoornissen toe te schrijven was aan systemische ontsteking in de eerste twee weken na de geboorte. De mentale en motorische functie op tweejarige leeftijd werd vastgesteld met behulp van de Bayley Scales of Infant Development (BSID-II) (48). We vonden dat kinderen van obese vrouwen een hogere kans hadden op een verminderde mentale en motorische ontwikkeling op tweejarige leeftijd in vergelijking met kinderen van vrouwen met lagere BMIs. Deze associatie was nog duidelijker aanwezig in de subanalyse, waarbij we alleen keken naar kinderen die geen systemische ontsteking in de eerste twee weken na de geboorte hadden. Kinderen van obese vrouwen uit deze subanalyse hadden een groter risico op een lage mentale score op de BSID-II, in vergelijking met kinderen van vrouwen met een lagere BMI. De ontstekingsfactoren in de eerste twee weken na de geboorte spelen in onze studie geen mediërende rol in de associatie tussen maternale obesitas en cognitieve stoornissen op tweejarige leeftijd. Mogelijk spelen andere mechanismen, zoals epigenetica, een rol in deze associatie (49-52).

Het risico op cerebrale parese neemt toe naarmate de zwangerschapsduur korter is (53-55). Cerebrale parese is een ontwikkelingsstoornis die gekenmerkt wordt door motorische stoornissen, waaronder spasmes en krampachtige bewegingen. Vrouwen met obesitas hebben een grotere kans op het krijgen van een preterm geboren kind (56). De literatuur betreffende de associatie tussen maternale obesitas en cerebrale parese bij hun kinderen is niet eenduidig (11, 57, 58). Om deze reden hebben we met behulp van het ELGAN cohort in **Hoofdstuk 6** onderzocht of kinderen van obese vrouwen een verhoogd risico

hadden op cerebrale parese op tweejarige leeftijd in vergelijking met kinderen van vrouwen met een lager BMI. We vonden dat kinderen van vrouwen met overgewicht en obesitas tijdens de zwangerschap geen verhoogd risico hadden op cerebrale parese op tweejarige leeftijd in vergelijking met kinderen van vrouwen met een normaal BMI.

Obesitas tijdens de zwangerschap is geassocieerd met een verhoogd risico op aandachtsproblemen bij a term geboren kinderen (59-61). Daarnaast is vroeggeboorte een risicofactor voor aandachtsproblemen (62, 63). Daarom hebben we in **Hoofdstuk 7** de mogelijke associatie onderzocht tussen obesitas tijdens de zwangerschap en aandachtsproblemen bij extreem te vroeg geboren kinderen op 10 jarige leeftijd. Een ouder of verzorger en de huidige leerkracht van het kind vulden de Child Symptom Inventory-4 Checklist (CSI-4) in (64, 65). Deze checklist gaat over de medische en neurologische status en het gedrag van het kind. Daarnaast bevat de checklist specifieke items over ADHD symptomen. Uit onze resultaten bleek dat overgewicht en obesitas tijdens de zwangerschap geassocieerd waren met een verhoogd risico op ADHD symptomen bij het kind als ouders de checklist invullen. Als een leerkracht de checklist invulde, dan was er geen verhoogd risico op ADHD symptomen bij het kind als de moeder overgewicht of obesitas tijdens de zwangerschap had.

Concluderend, maternale obesitas draagt bij aan neurologische ontwikkelingsstoornissen bij extreem te vroeg geboren kinderen, gedeeltelijk via ontstekingsfactoren, die niet alleen kunnen resulteren in gewichtstoename, maar ook in cognitieve- en gedragsstoornissen op de kinderleeftijd.

REFERENTIES

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81.
2. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*. 2016;315(21):2284-91.
3. Heslehurst N, Rankin J, Wilkinson JR, Summerbell CD. A nationally representative study of maternal obesity in England, UK: trends in incidence and demographic inequalities in 619 323 births, 1989-2007. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(3):420-8.
4. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalan C, Uauy R, Herring S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(12):1025-36.
5. Santangeli L, Sattar N, Huda SS. Impact of maternal obesity on perinatal and childhood outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(3):438-48.
6. Mitanchez D, Chavatte-Palmer P. Review shows that maternal obesity induces serious adverse neonatal effects and is associated with childhood obesity in their offspring. *Acta Paediatr*. 2018;107(7):1156-65.
7. Van Lieshout RJ. Role of maternal adiposity prior to and during pregnancy in cognitive and psychiatric problems in offspring. *Nutr Rev*. 2013;71 Suppl 1:S95-101.
8. Basatemur E, Gardiner J, Williams C, Melhuish E, Barnes J, Sutcliffe A. Maternal prepregnancy BMI and child cognition: a longitudinal cohort study. *Pediatrics*. 2013;131(1):56-63.
9. Andersen CH, Thomsen PH, Nohr EA, Lemcke S. Maternal body mass index before pregnancy as a risk factor for ADHD and autism in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017:1-10.
10. Wang Y, Tang S, Xu S, Weng S, Liu Z. Maternal body mass index and risk of autism spectrum disorders in offspring: a meta-analysis. *Scientific reports*. 2016;6:34248.
11. Walstab J, Bell R, Reddihough D, Brennecke S, Bessell C, Beischer N. Antenatal and intrapartum antecedents of cerebral palsy: a case-control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2002;42(2):138-46.
12. Crisham Janik MD, Newman TB, Cheng YW, Xing G, Gilbert WM, Wu YW. Maternal Diagnosis of Obesity and Risk of Cerebral Palsy in the Child. *J Pediatr*. 2013;63(5):1307-12.
13. Forthun I, Wilcox AJ, Strandberg-Larsen K, Moster D, Nohr EA, Lie RT, et al. Maternal prepregnancy BMI and risk of cerebral palsy in offspring. *Pediatrics*. 2016.
14. Villamor E, Tedroff K, Peterson M, Johansson S, Neovius M, Petersson G, et al. Association Between Maternal Body Mass Index in Early Pregnancy and Incidence of Cerebral Palsy. *Jama*. 2017;317(9):925-36.
15. Pan C, Deroche CB, Mann JR, McDermott S, Hardin JW. Is Prepregnancy Obesity Associated With Risk of Cerebral Palsy and Epilepsy in Children? *J Child Neurol*. 2013.
16. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):e37-e46.
17. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
18. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;388(10063):3027-35.
19. Lawn JE, Cousens S, Zupan J, Lancet Neonatal Survival Steering T. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet*. 2005;365(9462):891-900.
20. Kerstjens JM, de Winter AF, Bocca-Tjeertes IF, Bos AF, Reijneveld SA. Risk of developmental delay increases exponentially as gestational age of preterm infants decreases: a cohort study at age 4 years. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(12):1096-101.
21. Mackay DF, Smith GC, Dobbie R, Pell JP. Gestational age at delivery and special educational need: retrospective cohort study of 407,503 schoolchildren. *PLoS Med*. 2010;7(6):e1000289.
22. Underwood MA, Danielsen B, Gilbert WM. Cost, causes and rates of rehospitalization of preterm infants. *J Perinatol*. 2007;27(10):614-9.
23. Seaton SE, Barker L, Draper ES, Abrams KR, Modi N, Manktelow BN, et al. Estimating neonatal length of stay for babies born very preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(2):F182-F6.

24. Phibbs CS, Schmitt SK. Estimates of the cost and length of stay changes that can be attributed to one-week increases in gestational age for premature infants. *Early Hum Dev.* 2006;82(2):85-95.
25. Russell RB, Green NS, Steiner CA, Meikle S, Howse JL, Poschman K, et al. Cost of hospitalization for preterm and low birth weight infants in the United States. *Pediatrics.* 2007;120(1):e1-9.
26. Walsh EM, Li SX, Black LK, Kuzniewicz M. Incremental Cost of Prematurity by Week of Gestational Age. *AJP Rep.* 2019;9(1):e76-e83.
27. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet.* 2012;379(9814):445-52.
28. Blencowe H, Lee AC, Cousens S, Bahalim A, Narwal R, Zhong N, et al. Preterm birth-associated neurodevelopmental impairment estimates at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res.* 2013;74 Suppl 1:17-34.
29. de Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin Chem.* 2008;54(6):945-55.
30. Shah TJ, Leik CE, Walsh SW. Neutrophil infiltration and systemic vascular inflammation in obese women. *Reproductive Sciences.* 2010;17(2):116-24.
31. Howe LR, Subbaramaiah K, Hudis CA, Dannenberg AJ. Molecular Pathways: Adipose Inflammation as a Mediator of Obesity-Associated Cancer. *Clinical Cancer Research.* 2013;19(22):6074-83.
32. Challier JC, Basu S, Bintein T, Minium J, Hotmire K, Catalano PM, et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta.* 2008;29(3):274-81.
33. Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4231-7.
34. Madan JC, Davis JM, Craig WY, Collins M, Allan W, Quinn R, et al. Maternal obesity and markers of inflammation in pregnancy. *Cytokine.* 2009;47(1):61-4.
35. Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Wagner RL, Yolken RH. Maternal cytokine levels during pregnancy and adult psychosis. *Brain Behav Immun.* 2001;15(4):411-20.
36. Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, Zhang H, Petkova E, Babulas V, et al. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry.* 2004;161(5):889-95.
37. Meyer U, Feldon J, Dammann O. Schizophrenia and autism: both shared and disorder-specific pathogenesis via perinatal inflammation? *Pediatr Res.* 2011;69:26-33.
38. Kaukola T, Herva R, Perhoma M, Paakko E, Kingsmore S, Vainionpaa L, et al. Population cohort associating chorioamnionitis, cord inflammatory cytokines and neurologic outcome in very preterm, extremely low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2006;59(3):478-83.
39. McElrath TF, Allred EN, Boggess KA, Kuban K, O'Shea TM, Paneth N, et al. Maternal antenatal complications and the risk of neonatal cerebral white matter damage and later cerebral palsy in children born at an extremely low gestational age. *Am J Epidemiol.* 2009;170(7):819-28.
40. Hatfield T, Wing DA, Buss C, Head K, Muftuler LT, Davis EP. Magnetic resonance imaging demonstrates long-term changes in brain structure in children born preterm and exposed to chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(4):384 e1-8.
41. McElrath TF, Fichorova RN, Allred EN, Hecht JL, Ismail MA, Yuan H, et al. Blood protein profiles of infants born before 28 weeks differ by pregnancy complication. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(5):418 e1- e12.
42. Hecht JL, Fichorova RN, Tang VF, Allred EN, McElrath TF, Leviton A. Relationship Between Neonatal Blood Protein Concentrations and Placenta Histologic Characteristics in Extremely Low GA Newborns. *Pediatr Res.* 2011;69(1):68-73.
43. Rocha VZ, Folco EJ. Inflammatory concepts of obesity. *Int J Inflam.* 2011;2011:529061.
44. Skinner AC, Steiner MJ, Henderson FW, Perrin EM. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analyses throughout childhood. *Pediatrics.* 2010;125(4):e801-9.
45. Lourenço BH, Cardoso MA, Team AS. C-Reactive Protein Concentration Predicts Change in Body Mass Index during Childhood. *PLoS One.* 2014;9(3):e90357.
46. Helderman JB, O'Shea TM, Kuban KC, Allred EN, Hecht JL, Dammann O, et al. Antenatal antecedents of cognitive impairment at 24 months in extremely low gestational age newborns. *Pediatrics.* 2012;129(3):494-502.
47. O'Shea TM, Allred EN, Kuban KC, Dammann O, Paneth N, Fichorova R, et al. Elevated concentrations of inflammation-related proteins in postnatal blood predict severe developmental delay at 2 years of age in extremely preterm infants. *J Pediatr.* 2012;160(3):395-401.
48. Bayley N. Bayley Scales of Infant Development-II. : Psychological Corporation, San Antonio, TX; 1993.

49. Grafodatskaya D, Chung B, Szatmari P, Weksberg R. Autism Spectrum Disorders and Epigenetics. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2010;49(8):794-809.
50. Roth C, Magnus P, Schjølberg S, Stoltenberg C, Surén P, McKeague IW, et al. Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children. *JAMA*. 2011;306(14):1566-73.
51. Salbaum JM, Kappen C. Genetic and epigenomic footprints of folate. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2012;108:129.
52. Buckman LB, Hasty AH, Flaherty DK, Buckman CT, Thompson MM, Matlock BK, et al. Obesity induced by a high-fat diet is associated with increased immune cell entry into the central nervous system. *Brain Behav Immun*. 2014(35):33-42.
53. Glinianaia SV, Rankin J, Colver A, North of England Collaborative Cerebral Palsy S. Cerebral palsy rates by birth weight, gestation and severity in North of England, 1991-2000 singleton births. *Arch Dis Child*. 2011;96(2):180-5.
54. Drummond PM, Colver AF. Analysis by gestational age of cerebral palsy in singleton births in north-east England 1970-94. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2002;16(2):172-80.
55. Himpen E, Van den Broeck C, Oostra A, Calders P, Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(5):334-40.
56. Kim SS, Zhu Y, Grantz KL, Hinkle SN, Chen Z, Wallace ME, et al. Obstetric and Neonatal Risks Among Obese Women Without Chronic Disease. *Obstet Gynecol*. 2016;128(1):104-12.
57. O'Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson CS, McMichael GL, Haan EA, Broadbent JL, et al. Epidemiologic associations with cerebral palsy. *Obstet Gynecol*. 2011;118(3):576-82.
58. Blair E, Stanley F. When can cerebral palsy be prevented? The generation of causal hypotheses by multivariate analysis of a case - control study. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 1993;7(3):272-301.
59. Rodriguez A, Miettunen J, Henriksen TB, Olsen J, Obel C, Taanila A, et al. Maternal adiposity prior to pregnancy is associated with ADHD symptoms in offspring: evidence from three prospective pregnancy cohorts. *Int J Obes*. 2008;32(3):550-7.
60. Rodriguez A. Maternal pre-pregnancy obesity and risk for inattention and negative emotionality in children. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010;51(2):134-43.
61. Mina TH, Lahti M, Drake AJ, Raikonen K, Minnis H, Denison FC, et al. Prenatal exposure to very severe maternal obesity is associated with adverse neuropsychiatric outcomes in children. *Psychol Med*. 2017;47(2):353-62.
62. D'Onofrio BM, Class QA, Rickert ME, Larsson H, Langstrom N, Lichtenstein P. Preterm birth and mortality and morbidity: a population-based quasi-experimental study. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(11):1231-40.
63. Sucksdorff M, Lehtonen L, Chudal R, Suominen A, Joelsson P, Gissler M, et al. Preterm birth and poor fetal growth as risk factors of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2015;136(3):e599-e608.
64. Sprafkin J, Gadow KD, Salisbury H, Schneider J, Loney J. Further evidence of reliability and validity of the Child Symptom Inventory-4: parent checklist in clinically referred boys. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2002;31(4):513-24.
65. Gadow KD, Sprafkin J. *Child Symptom Inventory-4 Screening and Norms Manual*. . Stony Brook, NY: Checkmate Plus; 2002.